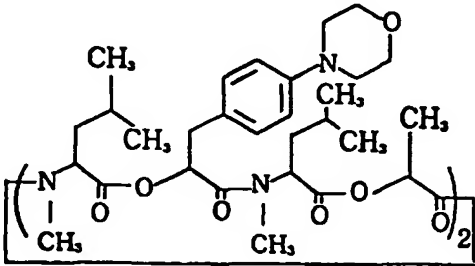
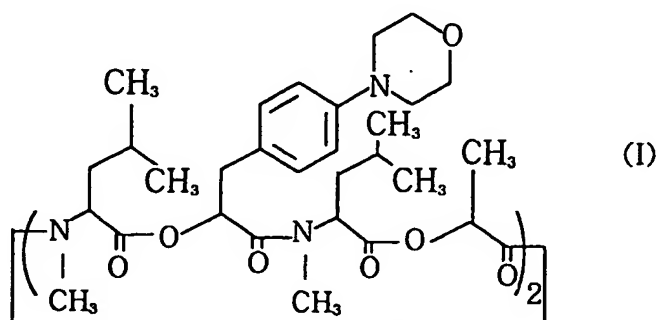




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 273/00, C07C 237/20, A61K 31/395</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/02256</p> <p>(43) 国際公開日 1997年1月23日(23.01.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01748</p> <p>(22) 国際出願日 1996年6月24日(24.06.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/187889 1995年6月30日(30.06.95)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 西山 均(NISHIYAMA, Hitoshi)(JP/JP) 〒572 大阪府寝屋川市葛原新町13番1-317 Osaka, (JP) 大垣 勝(OHGAKI, Masaru)(JP/JP) 〒650 兵庫県神戸市中央区港島中町3-1-58-506 Hyogo, (JP) 山西 丁(YAMANISHI, Ryo)(JP/JP) 〒618 大阪府三島郡島本町水無瀬2-8-1-506 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 吉川俊雄(YOSHIKAWA, Toshio) 〒534 大阪府大阪市都島区東野田町4丁目9番19号 村浜ビル6階 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: <b>DEPSIPEPTIDE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF, AND NOVEL INTERMEDIATE THEREFOR</b></p> <p>(54)発明の名称 デブシペプチド誘導体その製造法およびその新規中間体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract A novel industrial process for producing an anthelmintic depsipeptide derivative represented by structural formula (I), which is excellent in the yield etc.</p>		

(57) 要約

下記の式：



で表わされる駆虫活性を有するデブシペプチド誘導体の収率等に優れた工業的な新規製造法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EES	エストニア	LK	スリランカ	PRO	ブルマニア連邦
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド		ヴァニア共和国	TG	トゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CG	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CN	中国	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
		KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

## 明 細 書

## デブシペプチド誘導体その製造法およびその新規中間体

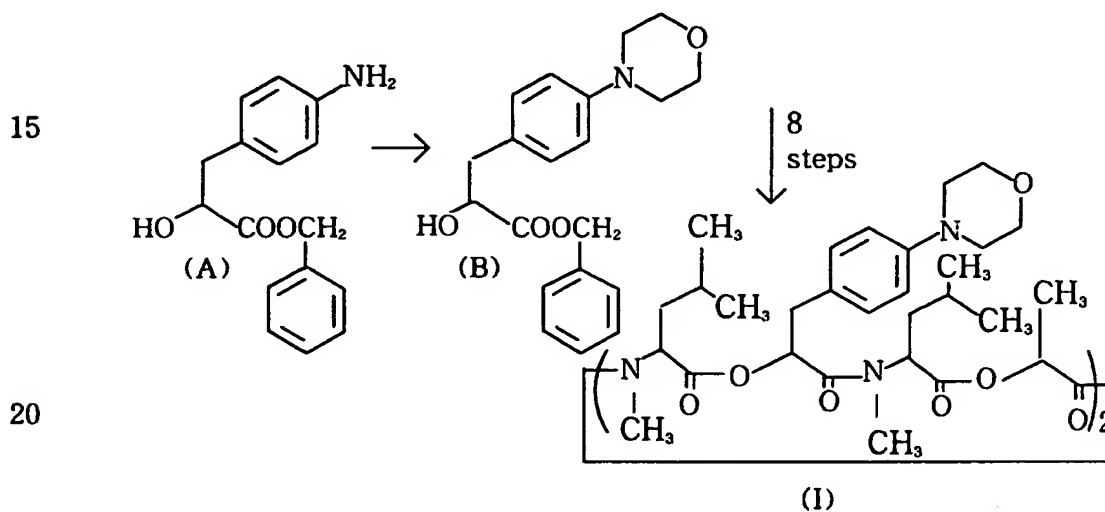
## 技術分野

- 5      本発明は、駆虫活性を有するデブシペプチド誘導体の別途製造法及びこのようなデブシペプチド誘導体を合成する新規中間体に関するものである。

## 背景技術

- 10      下記の目的化合物 (I) は、動物及び人間の駆虫剤として優れた殺寄生虫活性をもつ化合物として公知であり、その製造方法の一つとしては、全合成による次のルートによる方法が知られている (国際公開番号 WO93/19053 号公報)。

従来法のルート：

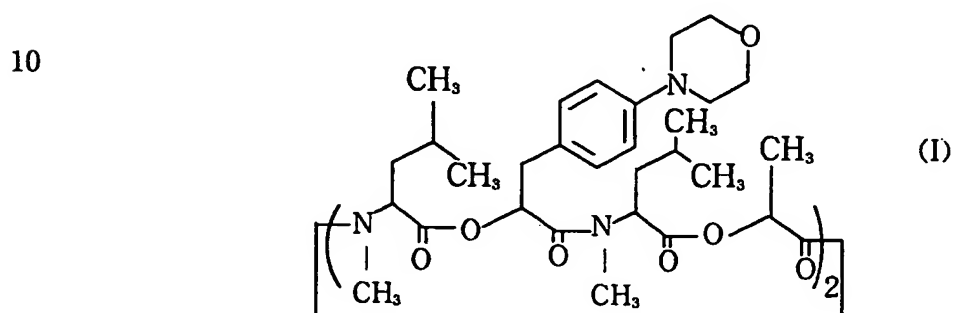


- 25      ところがこの合成方法では、化合物 (B) 以降、目的化合物 (I) に至る中間体はその分子内に塩基性のモルホリノ基を有するため、取り扱いに制限が加わったり、再結晶による精製が困難であり、さらに得られた化合物 (I) 自体の結晶性も良好ではなく、このため例えばカラムクロマトグラフィーによる精製が必要であり、従って工業的スケールでの製造方法としては必ずしも適さない。

本発明は上記欠点を解消すべくなされたものであって、新規合成中間体を経由する合成法により、目的化合物(I)の収率等に優れた工業的な新規製造法を提供するものである。

## 5 発明の開示

この発明の目的化合物であるテプシペプチド誘導体は公知であり、下記の一般式 (I) で表わされる。



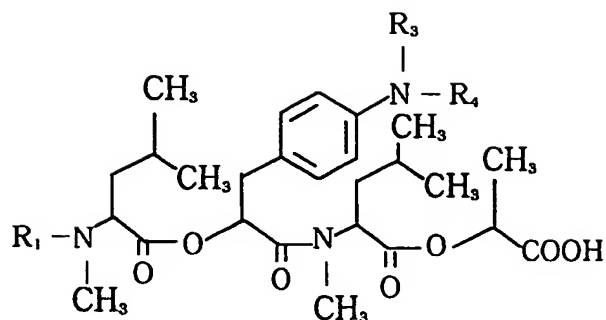
この発明によれば、目的化合物(I)またはその塩は下記の一連の工程で示される方法により製造することができる。

## 20 製造法

## 工程 1

25

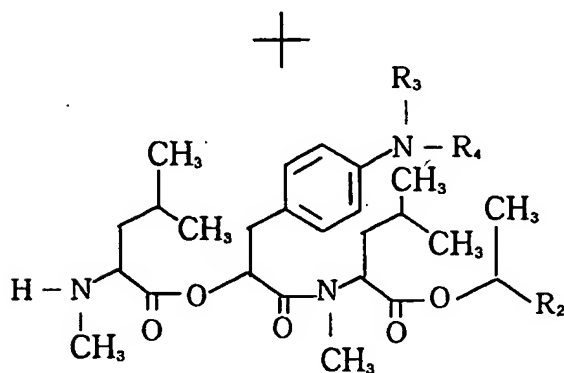
5



(II)

若しくはカルボキシル基における  
その反応性誘導体またはその塩

10



15

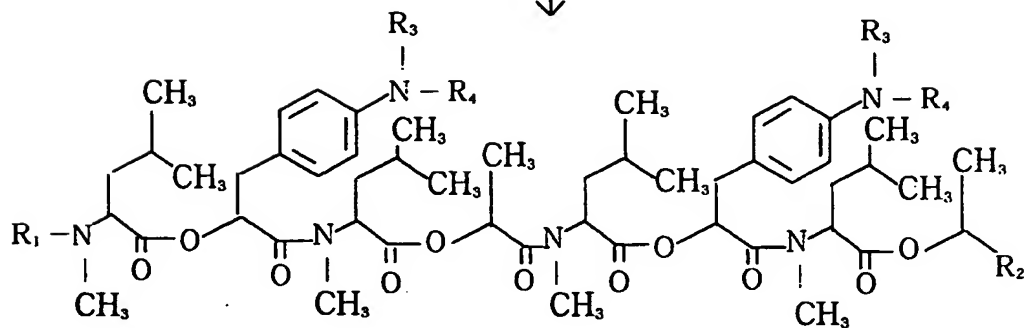
(III)

若しくはアミノ基における  
その反応性誘導体またはその塩

20

ア  
ミ  
ド  
化  
↓

25



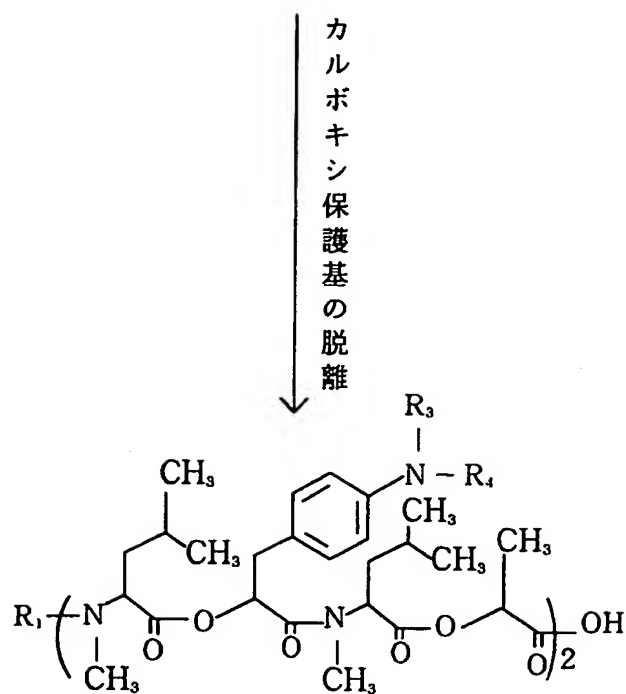
(IV)

またはその塩

## 工程2

5

10



15

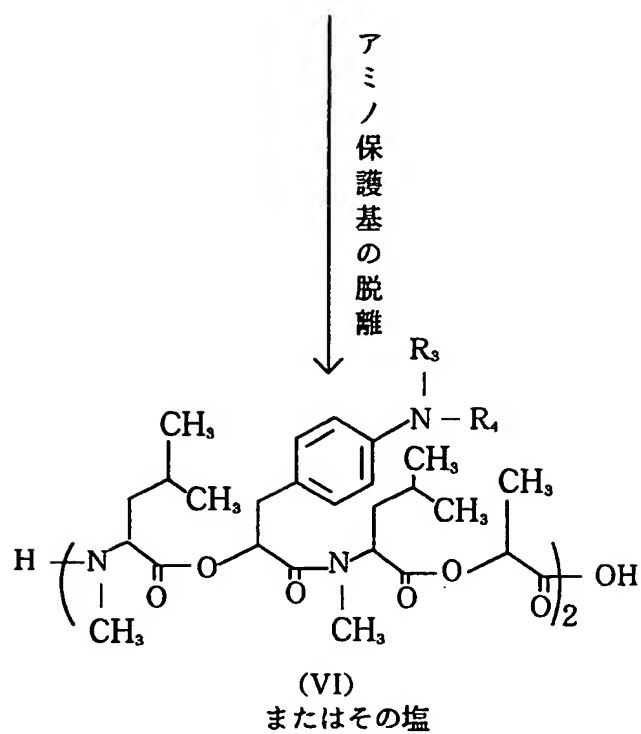
## 工程3

20

25

5

10

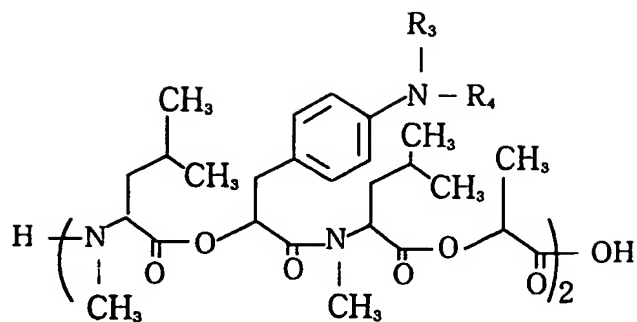


15

工程 4

20

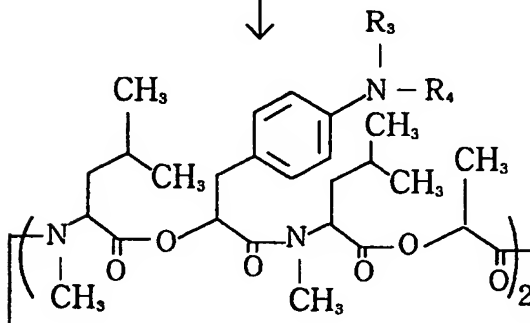
25



(VI)

またはアミノ基若しくはカルボキシル基  
 におけるその反応性誘導体、またはその塩

環  
 化



(Ia)

またはその塩

工程5

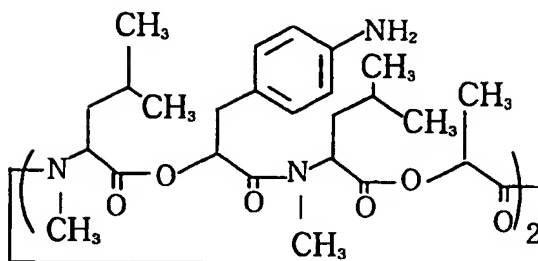
25



5

アミノ  
保護基の  
脱離

10

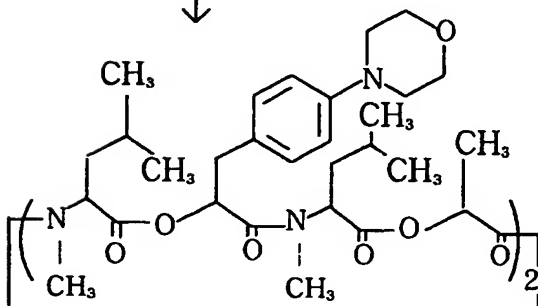


(Ib)

またはその塩

15 工程 6

20

 $(XCH_2CH_2)_2O$   
(VII)


(I)

またはその塩

25

(上記式中、 $R_1$ は水素またはアミノ保護基、 $R_2$ はカルボキシル基または保護されたカルボキシル基、 $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ水素、低級アルキル基またはアミノ保護基であって、 $R_3$ 、 $R_4$ のうち少なくともどちらか一方がアミノ保護基であるものと

し、Xは脱離基を意味する。)

上記工程における化合物 (Ia) および化合物 (IV) は新規物質である。

本明細書を通じてアミノ酸、ペプチド、保護基、縮合剤等は、この技術分野においては普通に使用される IUPAC - IUB (生化学命名法委員会) による略号によって示すことにする。

さらにまた特に指示がなければ、アミノ酸及びそれらの残基がそのような略号によって示される場合には、L型配置の化合物及び残基を意味し、D型配置の化合物及び残基はD-なる記載によって示される。

この発明に用いる略語を以下に示す。

10 Boc : t-ブトキシカルボニル

Bzl : ベンジル

Lac : 2-ヒドロキシプロピオン酸 [乳酸]

MeLeu : メチルロイシン

p-CbmNHPhLac : 2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシカルボニルアミノフェニル) プロピオン酸 [ $\beta$ -(p-メトキシカルボニルアミノフェニル) 乳酸]

p-MorPhLac : 2-ヒドロキシ-3-(4-モルホリノフェニル) プロピオン酸 [ $\beta$ -(p-モルホリノフェニル) 乳酸]

p-NH<sub>2</sub>PhLac : 3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸 [ $\beta$ -(p-アミノフェニル) 乳酸]

20 Ms : メタンスルホン酸

化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) および (VI) の好適な塩類は、慣用の無毒性の塩すなわち各種塩基との塩ならびに酸付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩のような無機塩基との塩 ; 有機アミン塩 (例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等) 等のような有機塩基との塩 ; 無機酸付加塩 (例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等) ; 有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩 (例えば、蟻酸塩、

酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)；塩基性または酸性アミノ酸との塩（例えば、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）等が挙げられる。

- 5       本明細書の以上の記載および以下の記載において、本発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例と説明とを以下に詳細に説明する。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1~6個、好ましくは1~4個の範囲を意味する。

- 10       好適な「脱離基」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素等のハロゲン、メタンスルホン酸エステル等のアルキルスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル等のアリールスルホン酸エステル等が挙げられる。

- 15       好適な「保護されたカルボキシ基」としては、「エステル化されたカルボキシ基」が下記のものであるようなエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、適当な置換基を少なくとも1個有していてもよい低級アルキルエステルが挙げられる。その例として、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、tert-ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル（低級アルコキシカルボニル）；例えばアセトキシメチルエステル、  
20       プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル等の低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル（低級アルカノイルオキシ低級アルコキシカルボニル）；例えば2-ヨードエチルエステル、2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルコキシカルボニル）；  
25       例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル（低級アルケニルオキシカルボニル）；例えば、ベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3,4-

ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジル  
エステル等のような1またはそれ以上の置換基を有していてもよいアル（低級）ア  
ルキルエステル（アル（低級）アルコキシカルボニル）等のようなものが挙げら  
れ、これらの中でより好ましいものとしては、低級アルキルエステル（低級アル  
5 コキシカルボニル）およびアル（低級）アルキルエステル（アル（低級）アルコ  
キシカルボニル）が挙げられ、最も好ましいものとしては、ブチルエステル（ブ  
トキシカルボニル）およびベンジルエステル（ベンジロキシカルボニル）が挙  
げられる。

保護されたカルボキシル基における保護基には、アミノ酸やペプチド化学の分  
10 野で通常使用されるカルボキシル基を一時的に保護する目的で用いられる保護基  
が含まれる。

好適な「アミノ保護基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、  
ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル  
等の低級アルカノイル基；例えばクロロアセチル、ブromoアセチル、ジクロロア  
15 セチル、トリフルオロアセチル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）ア  
ルカノイル基；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカ  
ルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカ  
ルボニル、ペンチロキシカルボニル、tert-ペンチロキシカルボニル、ヘキ  
シルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；例え  
20 ばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基；例えばフェニルアセチ  
ル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル基；例えばフェノキシ  
カルボニル、ナフチロキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基；例え  
ばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシ（低級）ア  
ルカノイル基；例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等  
25 のアリールグリオキシロイル基；例えばベンジロキシカルボニル、フェネチル  
オキシカルボニル、p-ニトロベンジロキシカルボニル等の、適当な置換基を有  
していてもよいアル（低級）アルコキシカルボニル基等のアシル基、例えばベン  
ジリデン、ヒドロキシベンジリデン等の置換されたまたは非置換アル（低級）ア  
ルキリデン基；例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモ

- ノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキル基のようなアル（低級）アルキル基等が挙げられ、これらのなかでより好ましいものとしては低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、前出式中の $R_1$ に対して最も好ましいものとしては $t$ -ブトキシカルボニル基、前出式中の $R_3$ または $R_4$ に対して最も好ましいものとしてはメトキシカルボニル基が挙げられる。

上記アミノ保護基には、アミノ酸やペプチド化学の分野で通常使用されるアミノ基を一時的に保護する作用をもつ保護基が含まれる。

### 【0020】

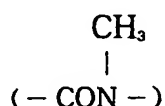
目的化合物（I）の製造法を次に詳細に説明する。

## 10 製造法

### 工程1

化合物（IV）またはその塩は、化合物（II）もしくはカルボキシル基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物（III）もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。

- 15 この反応は、カルボキシル基をアミド結合



に変える常法により行うことができる。

- 20 化合物（II）のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。その好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換磷酸（例えばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸等）、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、低級アルカンスルホン酸（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）、脂肪族カルボン酸（例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等）もしくは芳香族カルボン酸（例えば安息香酸等）等の酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性化アミド；活性化エステ

ル（例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル  $[(CH_3)_2N^+=CH-]$  エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、  
5 メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等）；もしくはN-ヒドロキシ化合物（例えばN,N-ジメチルヒドロキシシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等）とのエステル等を挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物 (II) の種類に応じてこれらの中から適宜選択することができる。

化合物 (III) のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物 (III) を  
15 アルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物と反応させて生成されるシッフ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物 (III) をビス（トリメチルシリル）アセトアミド、モノ（トリメチルシリル）アセトアミド、ビス（トリメチルシリル）尿素等のシリル化合物と反応させて生成されるシリル誘導体；化合物 (III) を三塩化磷またはホスゲンと反応させて生成される誘導体等を挙げることができる。

反応は通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等の慣用の溶媒、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。  
25 これらの溶媒中、親水性溶媒は水との混合物として使用することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。

本反応において、化合物 (II) を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合、反応は慣用の縮合剤の存在下で行なうことが好ましく、縮合剤の例としては、カ

- ルボジイミド類またはその塩（例えばN,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N' -モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N' -（4-ジエチルアミノシクロヘキシル）カルボジイミド、N,N' -ジエチルカルボジイミド、N,N' -ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N' -
- 5 （3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドまたはその塩酸塩、ジフェニル磷酸アジド、ジエチル磷酸シアニド、塩化ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスフィン等）；トリアゾール類（例えば1-（p-クロロベンゼンスルホニルオキシ）-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等）；イミダゾール類（例えばN,N' -カルボニルジイミダゾール、N,N' -カル
- 10 ボニルビス-（2-メチルイミダゾール等）；ケテンイミン化合物（例えばペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン等）；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリ磷酸エチル；ポリ磷酸イソプロピル；オキシ塩化磷（塩化ホスホリル）；ジフェニル磷酸クロリド；トリフェニルホスフィン；三塩化
- 15 磷；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロピリジニウム塩（例えばヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム等）；塩化シアヌル；ハロ蟻酸低級アルキル（例えばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピル等）；2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-（m-スルホフェニル）イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩；N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、
- 20 ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化磷等との反応によって調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬；等を挙げることができる。

本反応は、またアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属重炭酸塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、ト

25 リ（低級）アルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等）、ピリジンまたはその誘導体（例えば、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等）、N-（低級）アルキルモルホリン（例えば、N-メチルモルホリン等）、N,N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等のような無機または有機の塩基の存在下で行うこともできる。

## 工程2

化合物 (V) またはその塩は、化合物 (IV) またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

5 本反応はカルボキシ保護基を脱離させることができる加水分解、還元等の慣用の方法に従って行われる。

加水分解は、塩基または酸（ルイス酸も含む）の存在下で行うのが好ましい。

好適な塩基としては、例えばアルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム、カルシウム等）、それらの金属の水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、アルカリ金属アルコキサイド（例えばナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムt-ブトキサイド等）、アルカリ金属酢酸塩、アルカリ土類金属磷酸塩、アルカリ金属磷酸水素塩（例えば磷酸水素二ナトリウム、磷酸水素二カリウム等）、トリ（低級）アルキルアミン（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等）、ピリジンまたはその誘導体（例えばピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等）、N-（低級）アルキルモルホリン（例えばN-メチルモルホリン等）、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5エン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2.] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー7-エン、キノリン等の無機および有機の塩基を挙げることができる。

好適な酸としては、有機酸（例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等）および無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等）を挙げることができる。トリハロゲン化酢酸（例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等）等を使用した脱離反応は、陽イオン捕捉剤（例えばフェノール、アニソール等）の添加によって加速される。

この加水分解は通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、酢酸等の慣用の溶媒中またはそれらの混合物中、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。上記の塩基または酸が液体である場合には、さらにもまた溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行



われる。

この脱離反応に適用できる還元法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

- 5 化学的還元を使用される好適な還元剤としては、金属（例えば錫、亜鉛、鉄等）または金属化合物（例えば塩化クロム、酢酸クロム等）と有機または無機の酸（例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等）との組合せを挙げることができる。

- 10 接触還元を使用される好適な触媒としては、慣用の触媒、例えば白金触媒（例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等）、パラジウム触媒（例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、コロイドパラジウム、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等）、ニッケル触媒（例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等）、コバルト触媒（例えば還元コバルト、ラネーコバルト等）、鉄触媒（例えば還元鉄、ラネー鉄等）、銅触媒（例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等）等を挙げることができる。
- 15

- 還元は通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール、プロパノール等）、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。また化学的還元を使用する上記の酸が液体である場合には、そららもまた溶媒として使用することができる。さらに、接触還元
- 20
- に使用される好適な溶媒としては、上記の溶媒のほか、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の慣用の溶媒またはそれらの混合物を挙げることができる。

この還元の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。

### 25 工程3

化合物(VI) またはその塩は、化合物(V) またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

この反応は実質的に工程2と同様にして行われる。従ってこの反応の条件等については、前記工程2の説明を参照すればよい。

## 工程4

化合物 (Ia) またはその塩は、化合物 (VI) またはアミノ基もしくはカルボキシル基におけるその反応性誘導体またはその塩を閉環反応に付すことによって製造することができる。

- 5      化合物 (VI) のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、工程1で例示したものと同一でよい。

化合物 (VI) のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、工程1で例示したものと同一でよい。

- 10      この反応は通常の閉環反応に用いられる方法、例えば加熱または縮合剤の存在下で行われる。好ましい縮合剤は、工程1で例示したものと同一でよい。

- 本反応は、またアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属重炭酸塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、トリ（低級）アルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等）、ピリジンまたはその誘導体（例えば、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等）、N-（低級）アルキルモルホリン（例えば、N-メチルモルホリン等）、N,N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等のような無機または有機の塩基の存在下で行うこともできる。
- 15

- この縮合剤の存在下の反応は、通常、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、アセトニトリル、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、4-メチル-2-ペンタノン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の慣用の溶媒中またはそれらの混合物中、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。
- 20

- 反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。
- 25

加熱下における閉環反応は、上記のような有機溶媒中で、使用した溶媒の沸点以下に加熱して行うことができる。

## 工程5

化合物 (Ib) またはその塩は、化合物 (Ia) またはその塩をアミノ保護基の脱離

反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、適当な酸と溶媒として用いる液状の酸との組み合わせにより行うことができる。

好適な酸としては、例えば塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等が挙げられる。

- 5 好適な液状の酸としては、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。

反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。

- 10 最も好ましくは臭化水素と酢酸の存在下に、反応温度は35℃前後で行う事ができる。臭化水素の濃度は通常5%～飽和濃度、最も好ましくは30%前後で行う。

#### 工程6

目的化合物 (I) またはその塩は、化合物 (Ib) またはその塩を化合物 (VII) と反応させることによって製造することができる。

- 15 この反応は公知の方法、例えば、国際公開 WO093/19053 号公報に記載されている環化方法、即ち2つの脱離基（この場合クロル基）を持つ化合物 (VII) と適当な塩基及び添加物の組み合わせを使用してする方法により行うことができる。

好適な塩基としては炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いることができる。

- 20 好適な添加物としてはヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム塩等が挙げられる。

溶媒としては通常の有機溶媒、あるいは水と有機溶媒の混合物を用いる事ができる。

反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。

- 25 最も好ましくは化合物 (VII) (X=塩素)、炭酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、アセトニトリルの組み合わせでアセトニトリル還流下に行うことができる。

上記の各工程で得られた化合物は、抽出、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再晶出等の慣用の方法で単離、精製することができる。

本発明により、動物及び人間の駆虫剤として優れた殺寄生虫活性をもつ化合物

として公知である目的化合物 (I) の合成において、従来の合成中間体に比較して精製が容易な新規合成中間体を得ることができる。さらに該新規合成中間体を経由する合成法により、化合物 (I) の結晶性が良好で収率等に優れた工業的な新規製造法を得ることができる。

- 5       以下、製造例および実施例に従って、この発明をさらに詳細に説明する。

#### 製造例 1

アセトニトリル (1.7l) に氷冷下カンファースルホン酸 (23.8g) とジメチルアミノピリジン (24.9g) を加え完全に溶解した後、氷冷下 Boc-MeLeu-OH (125.6g) 及び H-D-p-CbmNHPhLac-OBzl (182g) を加え、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (126.8g) を添加し、同温で 4 時間攪拌する。析出したジシクロヘキシルウレアを濾去したのち、溶媒を留去する。残渣にジイソプロピルエーテル (5l) を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.7l)、水 (0.9l)、5%クエン酸水溶液 (1.7l)、水 (0.9l) 及び飽和食塩水 (1.0l) で順次洗浄し、酢酸 (20ml) 及びメタノール (15ml) を加え、室温で 15 時間攪拌する。析出したジシクロヘキシルウレアを濾去したのち、ジイソプロピルエーテル溶液を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.7l)、水 (0.9l) 及び飽和食塩水 (1.0l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (700g) で乾燥後、溶媒を留去して Boc-MeLeu-D-p-CbmNHPhLac-OBzl (282.05g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.90 (6H,d), 1.4-1.65 (12H,m), 2.63 (s) 及び 2.65 (s) (3H), 3.05-3.15 (2H,m), 3.76 (3H,s), 4.65-4.75 (m) 及び 4.95-5.25 (m) (4H), 6.73 (1H,br.s), 7.08 (2H,d), 7.2-7.4 (7H,m)

#### 製造例 2

Boc-MeLeu-D-p-CbmNHPhLac-OBzl (223.25g) のメタノール (1.26l) 溶液に窒素雰囲気下室温で 10%パラジウム-炭素 (含水品、41.5g) 及び蟻酸アンモニウム (52.8g) を加え 45 分間攪拌する。反応液からパラジウム-炭素をセライトを通して濾去し、さらにセライトをメタノール (1.2l) で洗浄した後、溶媒を留去する。残渣に 5%硫酸水素カリウム水溶液 (1.7l) 及び酢酸エチル (1.7l) を加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル (0.87l) そして酢酸エチル (0.7l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%硫酸水素カリウム

水溶液 (1.0l)、水 (1.0l) 及び飽和食塩水 (0.7l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (700g) で乾燥後、溶媒を留去して Boc-MeLeu-D-p-CbmNHPhLac-OH (208.15g) を得る。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.81 - 0.95 (6H,m), 1.19 - 1.80 (12H,m), 2.72 (s) 及び 2.77 (s) (3H), 3.05 - 3.28 (2H,m), 3.77 (3H,s), 4.60 - 4.75 (1H,m), 5.18 - 5.35 (1H,m), 5.45 - 5.75 (1H,m), 6.82 - 7.03 (1H,m), 7.14 (2H,d), 7.30 (2H,d)

### 製造例 3

温度計とディーン・スターク装置を有し減圧可能な3頸フラスコに 85 % 乳酸水溶液 (127.12g)、ベンジルアルコール (260.8ml)、トルエン (1.2l) 及び p-トル  
10 ルエンスルホン酸 1 水和物 (45.65g) を加え、反応液が内温 60 - 65 °C で還流するように減圧 (> 200mmHg) しつつ、80 °C に加熱したオイルバスで 3 時間半脱水しつつ加熱する。反応液を室温まで冷却し、注意深く 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (400ml) を加え、有機層を分取し、有機層を 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (400ml)、5 % クエン酸水溶液 (400ml) 及び飽和食塩水 (400ml) で順次洗浄し、  
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機溶媒を留去する。残渣にキノリン (190ml) を加え蒸留を行い、94 - 112 °C / 1.5mmHg の留分 (177.92g) を得る。留分にジイソプロピルエーテル (0.5l) を加え、5 % クエン酸水溶液 (200ml) で 2 回及び飽和食塩水 (200ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、有機溶媒を留去して H-L-Lac-OBzl (153.27g) を得る。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.44 (3H,d), 2.75 - 2.90 (1H,m), 4.23 - 4.40 (1H,m), 5.21 (2H,s), 7.3 - 7.45 (5H,m)

### 製造例 4

H-L-Lac-OBzl (153.27g) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.27l) 溶液にトリエチルアミン (177ml) を加え、氷冷下にメタンスルホニルクロリド (145.  
25 48g) を 100 分で滴下する。反応液を水 (6.4l) に注ぎジイソプロピルエーテル (1.8l) で抽出し、さらにジイソプロピルエーテル (0.6l) で 2 回抽出する。得られた有機層を合わせ 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (850ml) で 2 回、5 % クエン酸水溶液 (850ml) 及び飽和食塩水 (850ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、有機溶媒を留去し Ms-L-Lac-OBzl (171.8g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.64 (3H,d), 3.09 (3H,s), 5.10 – 5.28 (3H,m), 7.30 – 7.45 (5H, m)

#### 製造例5

Boc – MeLeu – OH (108.52g) の N,N – ジメチルホルムアミド (331ml) 溶液に炭酸セシウム (79.2g) を加え、1 時間半室温で攪拌した後、懸濁液に Ms – L – Lac – OBzl (171.4g) の N,N – ジメチルホルムアミド (111ml) 溶液を加え、室温で 20 時間攪拌する。反応液に水 (2.2l) を加え、ジイソプロピルエーテル (1.1l) で抽出し、さらにジイソプロピルエーテル (0.55l) で 2 回抽出する。得られた有機層を合わせ 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.1l)、5% クエン酸水溶液 (1.1l) 及び飽和食塩水 (1.1l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、有機溶媒を留去する。

残渣 (エステル化物) に調製した 4N 塩酸 – 酢酸エチル溶液 (1.66l) を氷冷下に加え、同温で 1 時間半攪拌した後、溶媒を留去する。残渣に 0.1N 塩酸水溶液 (4.4l) を加え、ジイソプロピルエーテル (2.2l) で洗浄し、さらにジイソプロピルエーテル (1.1l) で 2 回洗浄する。水層にジイソプロピルエーテル (2.2l) を加えた後、攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを pH が 8~9 になるまで加え、有機層を分取する。さらに水層をジイソプロピルエーテル (2.2l) で 2 回抽出する。得られた有機層を合わせ 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.1l) で 2 回、飽和食塩水 (1.1l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、有機溶媒を留去し H – MeLeu – D – Lac – OBzl (130.5g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.90 (3H,d), 0.94 (3H,d), 1.30 – 1.58 (5H,m), 1.62 – 1.82 (1H, m), 2.34 (3H,s), 3.26 (1H,t), 5.10 – 5.22 (3H,m), 7.28 – 7.45 (5H,m)

#### 製造例6

Boc – MeLeu – D – p – CbmNHPhLac – OH (179.4g) 及び H – MeLeu – D – Lac – OBzl (124.3g) のアセトニトリル (1.93l) 溶液に氷冷下 N – メチルモルホリン (101.6ml) を加え、ジフェニルリン酸クロリド ((PhO)<sub>2</sub>P(O)Cl, 95.8ml) を内温 4~5℃ で約 1 時間かけて滴下し、同温で 2 時間 40 分攪拌する。析出した結晶を濾去した後、溶媒を留去する。残渣に水 (2.7l) 及び酢酸エチル (2.7l) を加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル (2.0l) そして酢酸エ

チル (1.6l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%硫酸水素カリウム水溶液 (1.6l)、水 (1.1l)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.6l)、水 (1.1l) 及び飽和食塩水 (1.1l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (1kg) で乾燥後、溶媒を留去して Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (306.7g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.82 - 1.00 (12H,m), 1.40 - 1.80 (18H,m), 2.72 - 2.95 (6H,m), 3.05 - 3.15 (2H,m), 3.77 (3H,s), 4.60 - 4.80 (m) 及び 4.90 - 5.45 (m) (6H), 6.60 (1H,br.s), 7.13 - 7.40 (9H,m)

#### 製造例7

10 Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (146.6g) のメタノール (0.58l) 溶液に窒素雰囲気下室温で10%パラジウム-炭素 (含水晶、19.2g) 及び蟻酸アンモニウム (24.5g) を加え35分間攪拌する。反応液からパラジウム-炭素をセライトを通して濾去し、さらにセライトをメタノール (0.5l) で洗浄した後、溶媒を留去する。残渣に5%硫酸水素カリウム水溶液 (1l) 及び酢酸エチル (1l) を加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル (0.6l) そして酢酸エチル (0.5l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%硫酸水素カリウム水溶液 (0.63l)、水 (0.63l) 及び飽和食塩水 (0.5l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (400g) で乾燥後、溶媒を留去して Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OH (134.41g) を得る。

15

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.82 - 1.00 (12H,m), 1.39 - 1.80 (18H,m), 2.72 - 3.20 (8H,m), 3.77 (3H,s), 4.62 - 5.78 (4H,m), 6.25 - 6.45 (1H,m), 6.72 - 6.85 (1H,m), 7.16 (2H,d), 7.29 (2H,d)

#### 製造例8

25 Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (160g) に調製した4N塩酸-酢酸エチル溶液 (0.483l) を室温で加え、30分間攪拌した後、溶媒を留去する。残渣に水 (0.965l) 及び酢酸エチル (0.48l) を加えた後、炭酸ナトリウムをPH8~9になるまで加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル (0.24l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.48l)、水 (0.48l) 及び飽和食塩水 (1.1l) で順次洗浄し、無水硫酸ナ

トリウム (500g) で乾燥した後、有機溶媒を留去し H - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (141.21g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.75 - 0.99 (12H,m), 1.30 - 1.80 (9H,m), 2.35 (3H,s), 2.93 (3H,s), 3.05 (2H,d), 3.24 (1H,t), 3.77 (3H,s), 5.04 - 5.55 (5H,m), 6.64 (1H,br.

5 s), 7.18 (2H,d), 7.26 - 7.40 (7H,m)

#### 実施例 1

Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OH (134.41g) 及び H - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (141.21g) のアセトニトリル (0.97l) 溶液に氷冷下 N - メチルモルホリン (51.2ml) を  
10 加え、ジフェニルリン酸クロリド ((PhO)<sub>2</sub>P (O) Cl, 62.6g) を内温 3 ~ 6 °C で約 35 分間かけて滴下し、同温で 1 時間 15 分攪拌する。さらに N - メチルモルホリン (5.12ml) 及びジフェニルリン酸クロリド ((PhO)<sub>2</sub>P (O) Cl, 6.26g) を加え、45 分間攪拌する。析出した結晶を濾去した後、溶媒を留去する。残渣に水 (2.3l) 及び酢酸エチル (2.3l) を加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル  
15 (1.7l) そして酢酸エチル (1.3l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5 % 硫酸水素カリウム水溶液 (1.3l)、水 (0.9l)、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.3l)、水 (0.9l) 及び飽和食塩水 (0.9l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (0.8kg) で乾燥後、溶媒を留去して Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (269.15g) を得る。  
20

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80 - 1.05 (24H,m), 1.15 - 1.80 (27H,m), 2.72 - 3.18 (16H,m), 3.77 (6H,s), 5.05 - 5.52 (10H,m), 6.66 (2H,br.s), 7.10 - 7.33 (13H,m)

#### 実施例 2

Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (269g) のメタノール (0.8l) 溶液に窒素雰囲気下室温で 10 % パラジウム - 炭素 (含水晶、19.2g) 及び蟻酸アンモニウム (24.5g) を加え 40 分間攪拌する。反応液からパラジウム - 炭素をセライトを通して濾去し、さらにセライトをメタノール (0.6l) で洗浄した後、溶媒を留去する。残渣に 5 % 硫酸水素カリウム水溶液 (1.8l) 及び酢酸エチル (1.8l) を  
25



- 加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル (1.0l) そして酢酸エチル (0.5l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%硫酸水素カリウム水溶液 (1l)、水 (1l) 及び飽和食塩水 (0.8l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (700g) で乾燥後、溶媒を留去して Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu -
- 5 D - Lac - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OH (250.35g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80 - 1.10 (24H,m), 1.35 - 1.80 (27H,m), 2.72 - 3.18 (16H,m), 3.76 (6H,s), 4.60 - 5.65 (8H,m), 6.75 - 7.40 (10H,m)

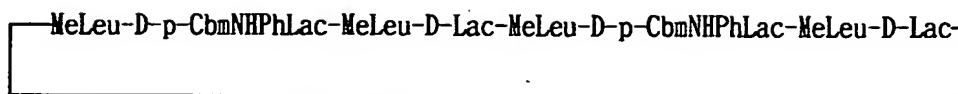
### 実施例 3

- 10 Boc - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OH (250.3g) に調製した 4N 塩酸 - 酢酸エチル溶液 (0.483l) を室温に加え、30 分間攪拌した後、溶媒を留去する。残渣に酢酸エチル (0.3l) 及びトルエン (0.3l) を加え溶媒を留去する。さらに再度同様の操作を行い HCl · H - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D -
- 15 - Lac - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OH (270.3g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.72 - 1.00 (24H,m), 1.15 - 1.90 (18H,m), 2.50 - 3.20 (16H,m), 3.76 (6H,s), 3.70 - 3.85 (1H,m), 4.95 - 5.72 (7H,m), 7.00 - 7.55 (10H,m)

### 実施例 4

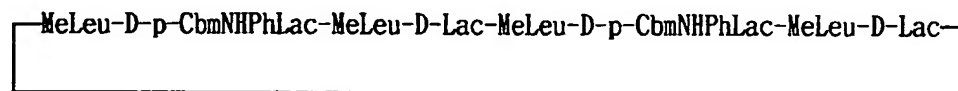
- 20 HCl · H - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - MeLeu - D - p - CbmNHPhLac - MeLeu - D - Lac - OH (270g) のテトラヒドロフラン (1l) 溶液を氷冷下 N - メチルモルホリン (78.4ml) 及びジフェニルリン酸クロリド ((PhO)<sub>2</sub>P (O) Cl, 78.2g) のテトラヒドロフラン (2.88l) 溶液に室温下約 4.5 時間かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌する。水 (4l) 及び酢酸エチル (2l) を加え分液後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル (1.5l) そして酢酸エチル (1l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%硫酸水素カリウム水溶液 (2l)、水 (1.6l)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (2l)、水 (1.6l) 及び飽和食塩水 (1.6l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (0.8kg) で乾燥後、溶媒を留去して
- 25



5

の粗結晶 (215.55g) を得る。得られた粗結晶をエタノール (886ml) に加熱溶解し、水 (564ml) を加えて結晶を析出させる。結晶を濾取しエタノール/水 (1 : 1.400ml) で洗浄した後、減圧下に乾燥し、結晶 (125.44g) を得る。得られた結晶にメタノール (1.25l) を加え約10分間加熱還流する。放冷後、不溶物を濾去し

10   メタノールを留去する。残渣にイソプロピルアルコール (1.25l) を加え加熱溶解し、水 (0.5l) を加え室温下2日間攪拌する。析出した結晶を濾取しイソプロピルアルコール/水 (5 : 2、0.18l) で洗浄した後、減圧下に乾燥し



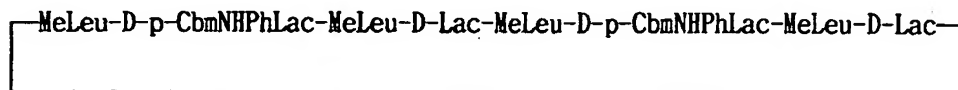
15

(66.6g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80 – 1.10 (24H,m), 1.20 – 1.82 (18H,m), 2.70 – 3.20 (16H, m), 3.77 (6H,s), 4.40 – 4.55 (m) 及び 5.05 – 5.70 (m) (8H), 6.62 – 6.70 (2H, m), 7.17 (4H,d), 7.32 (4H,d)

20

実施例 5

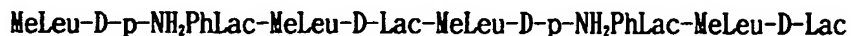


25

(21.22g) を調製した 30% 臭化水素-酢酸溶液 (96.9ml) に加え、35℃で3時間加熱し、さらに室温下14.5時間攪拌する。臭化水素-酢酸溶液を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル (0.4l) 及び水 (0.4l) を加え、炭酸水素ナトリウムを加えて pH

を8にする。有機層を分取後、さらに水層を酢酸エチル (0.2l) 及び酢酸エチル (0.1l) で抽出する。得られた有機層を合わせ、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.2l) 及び飽和食塩水 (0.2l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (500g) で乾燥後、溶媒を留去して

5

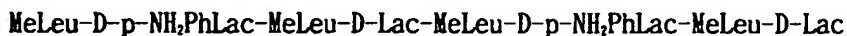


(19.92g) を得る。

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.7 – 1.15 (24H,m), 1.20 – 1.85 (18H,m), 2.60 – 3.10 (16H,m), 3.15 – 3.40 (4H,m), 4.40 – 4.57 (m) 及び 5.0 – 5.70 (m) (8H), 6.60 (4H,d), 7.00 (4H,d)

#### 実施例6

15



- (19.61g)、炭酸ナトリウム (10.28g)、ヨウ化ナトリウム (7.27g) 及びビス (2-クロロエチル) エーテル (7.01ml) のアセトニトリル懸濁液を加熱還流下14時間攪拌する。さらに炭酸ナトリウム (0.41g) 及びビス (2-クロロエチル) エーテル (0.28ml) を加え、加熱還流下3時間攪拌する。反応液に水 (0.4l) を加え、酢酸エチルで3回 (0.4l、0.2l及び0.1l) 抽出する。得られた有機層を合わせ、水 (0.2l) 及び飽和食塩水 (0.2l) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (500g) で乾燥後、溶媒を留去する。残渣を酢酸エチル (0.1l) に溶解した後、調製した4N塩酸-酢酸エチル溶液 (50ml) を加え、溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテル (0.1l) を加え室温下1時間攪拌する。生じた結晶を濾取し

25

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

- 5 の塩酸塩の粗結晶 (29.25g) を得る。

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

- 10 の塩酸塩の粗結晶を5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.4l) 及び酢酸エチル (0.4l) に加え、室温で攪拌する。有機層を分取後、さらに水層を酢酸エチル (0.2l × 2) で2回抽出する。得られた有機層を合わせ、5%食塩水 (0.4l) で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウム (500g) で乾燥後、カラムに充填したシリカゲル (38.8g) に通す。溶出液の溶媒を減圧下に留去し

15

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

の粗結晶 (20.33g) を得る。得られた

20

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

- 25 の粗結晶をメタノール (200ml) に加熱下に溶解し、水 (60ml) を加えた後、放冷し約15時間攪拌する。析出した結晶を濾取し、減圧下に乾燥して結晶 (17.18g) を得る。得られた結晶を再度メタノール (170ml) に加熱下に溶解し、水 (51ml) を加えた後、放冷し約15時間攪拌する。析出した結晶を濾取し、減圧下に乾燥して

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

5 (15.83g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.70 – 1.20 (24H,m), 1.20 – 1.90 (18H,m), 2.62 – 3.20 (24H,m), 3.70 – 3.90 (8H,m), 4.4 – 4.58 (m) 及び 5.0 – 5.70 (m) (8H), 6.82 (4H, d), 7.13 (4H,d)

FAB – MS : 1119 (M + H)<sup>+</sup>

10

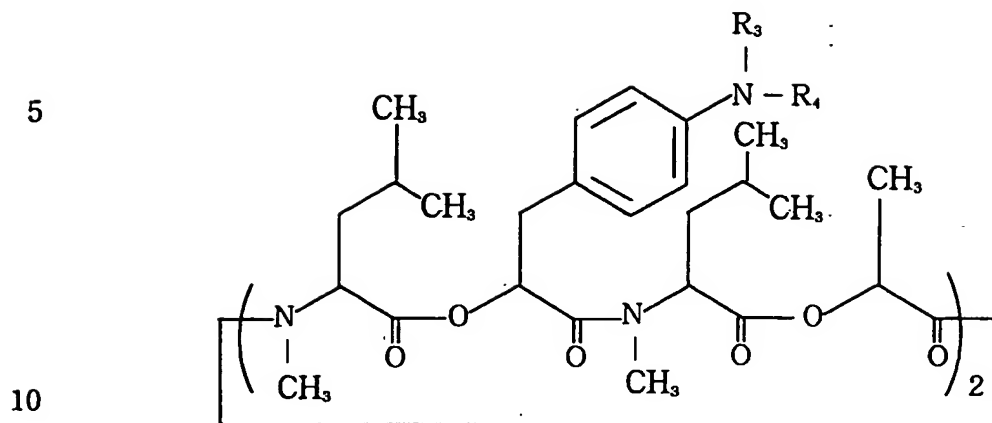
15

20

25

## 請求の範囲

1. 式:

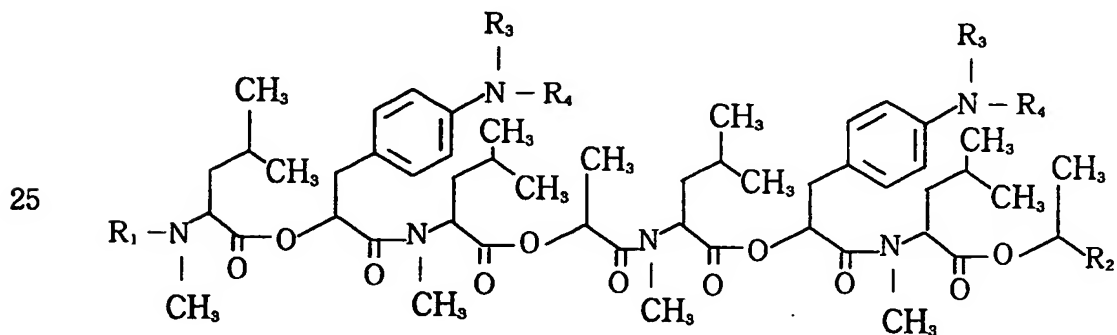


(式中、 $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ水素、低級アルキル基またはアミノ保護基であって、 $R_3$ 、 $R_4$ のうち少なくともどちらか一方がアミノ保護基であるものとする。)で示される化合物またはその塩。

2.  $R_3$ が水素、 $R_4$ が低級アルコキシカルボニル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

3.  $R_3$ が水素、 $R_4$ がメトキシカルボニル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

4. 式:

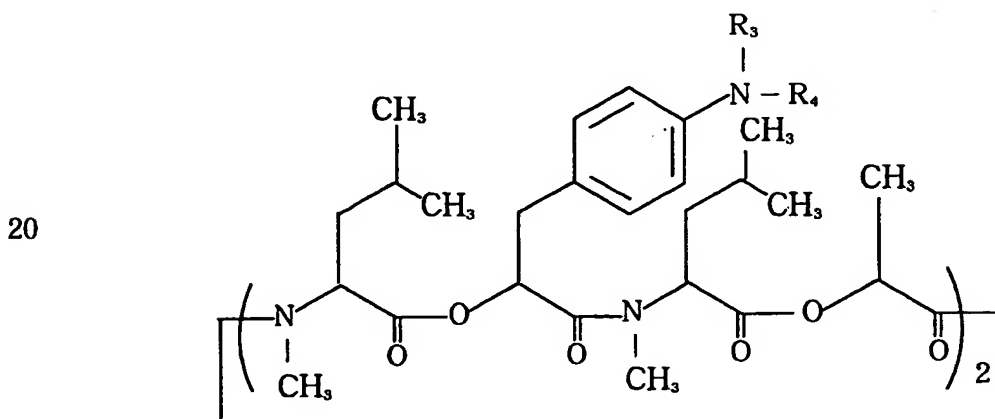


(式中、 $R_1$ は水素またはアミノ保護基、 $R_2$ はカルボキシル基または保護されたカルボキシル基、 $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ水素、低級アルキル基またはアミノ保護基であって、 $R_3$ 、 $R_4$ のうち少なくともどちらか一方がアミノ保護基であるものとする。)で示される化合物またはその塩。

5.  $R_1$ が低級アルコキシカルボニル基、 $R_2$ がアル(低級)アルコキシカルボニル基で、 $R_3$ が水素、 $R_4$ が低級アルコキシカルボニル基である請求項4記載の化合物またはその塩
6.  $R_1$ が $t$ -ブトキシカルボニル基、 $R_2$ がベンジルオキシカルボニル基で、 $R_3$ が水素、 $R_4$ がメトキシカルボニル基である請求項4記載の化合物またはその塩。
10. 7.  $R_1$ が $t$ -ブトキシカルボニル基、 $R_2$ がカルボキシル基で、 $R_3$ が水素、 $R_4$ がメトキシカルボニル基である請求項4記載の化合物またはその塩。
8.  $R_1$ が水素、 $R_2$ がカルボキシル基で、 $R_3$ が水素、 $R_4$ がメトキシカルボニル基である請求項4記載の化合物またはその塩。

9.

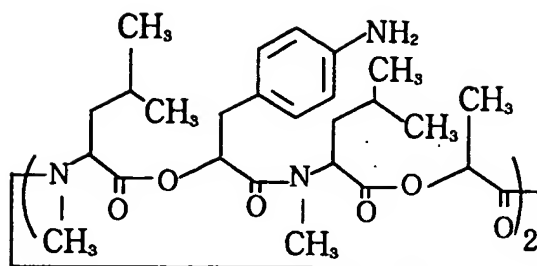
15 式：



- 25 (式中 $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ水素、低級アルキル基またはアミノ保護基であって、 $R_3$ 、 $R_4$ のうち少なくともどちらか一方がアミノ保護基であるものとする。)で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付して

式：

5

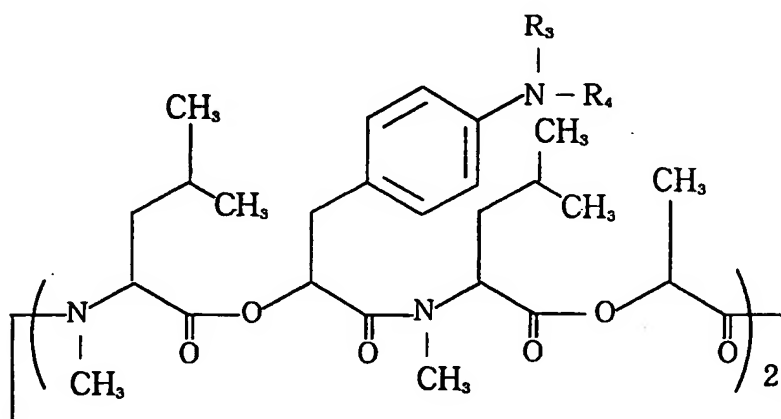


で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とするデプシペプチド誘導体またはその塩の製造法。

10.

10 式：

15



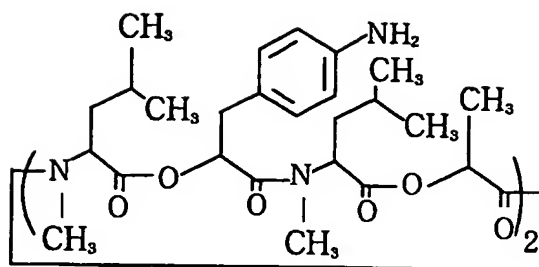
20 (式中 $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ水素、低級アルキル基またはアミノ保護基であって、 $R_3$ 、 $R_4$ のうち少なくともどちらか一方がアミノ保護基であるものとする。)で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付して

式：

25



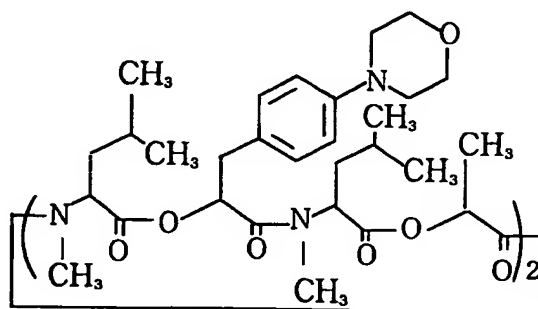
5



で示される化合物またはその塩を得、さらに該化合物またはその塩に式  $(XCH_2CH_2)_2O$  で示される化合物（式中 X は脱離基を意味する。）を反応させることにより、

10 式：

15



20

で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とするデプシペプチド誘導体またはその塩の製造法。

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01748

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D273/00, C07C237/20, A61K31/395		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D273/00, C07C237/20, A61K31/395		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 93/19053, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 30, 1993 (30. 09. 93) & EP, 634408, A1 & US, 5514773, A	1 - 10
P, A	JP, 7-233068, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), September 5, 1995 (05. 09. 95) (Family: none)	1 - 10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search August 7, 1996 (07. 08. 96)		Date of mailing of the international search report August 20, 1996 (20. 08. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C07D273/00, C07C237/20, A61K31/395

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C07D273/00, C07C237/20, A61K31/395

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 93/19053, A1 (藤沢薬品工業株式会社) 30. 9月. 1993 (30. 09. 93) &EP, 634408, A1&US, 5514773, A	1-10
P, A	JP, 7-233068, A (明治製菓株式会社) 5. 9月. 1995 (05. 09. 95) (ファミリーなし)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 08. 96

国際調査報告の発送日

20.08.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

4C

9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3453